

Hubungan kadar leptin terhadap parameter trombosit pada pasien dengan obesitas



CrossMark

Dwi Fajaryani^{1*}, Meita Hendrianingtyas², Dwi Retnoningrum²

ABSTRACT

Background: Obesity is excessive and abnormal fat accumulation thus harmful to health. Increase in body mass index (BMI) in obesity, also accompanied by increase hormone which synthesized and released by adipose tissue informs the brain for controlling hunger and food intake that is Leptin. Leptin plays a role in chronic inflammatory process of obesity. Leptin receptor was detected in human platelets and high concentration of leptin reported to promote platelet aggregation. The platelet parameters examination is a cheap, easy, and routinely done in daily basis, which consist of platelet counts, mean platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW), platelet large cell ratio (PLCR), plateletcrit (PCT), which indicates platelet proliferation. The aim of research was to look the relationship of leptin with thrombocyte parameter in obesity people.

Methods: Cross sectional study of 45 obese adults, based on

RISKESDAS criteria with BMI>27, on Mei-September 2018 was done. Venous blood collected in EDTA and plain tube. The EDTA sample was used for complete hematological examination to obtain platelet parameters by Hematology analyzer with impedance method. Serum from plain tube used for leptin examination was measured by ELISA. Data were analyzed by *Pearson* and *Spearman* correlation test. P-value < 0,05 was considered as significant.

Results: There is no correlation between leptin and platelet count ($r=0,051$, $p=0,740$), MPV ($r=0,021$, $p=0,891$), PDW ($r=-0,093$, $p=0,541$), P-LCR ($r=0,082$, $p=0,593$), and PCT ($r=0,079$, $p=0,605$).

Conclusion: There is no correlation between leptin and platelet parameters in obesity. Further studies need to be done with adding another characteristic such as inflammation markers, metabolic syndrome parameters and platelet activation

Keywords: Leptin, MPV, PCT, PDW, P-LCR, Trombosit

Cite This Article: Fajaryani, D., Hendrianingtyas, M., Retnoningrum, D. 2019. Hubungan kadar leptin terhadap parameter trombosit pada pasien dengan obesitas. *Intisari Sains Medis* 10 (1): 232-237. DOI: [10.1556/ism.v10i1.355](https://doi.org/10.1556/ism.v10i1.355)

ABSTRAK

Pendahuluan: Obesitas adalah penumpukan lemak berlebih dan abnormal yang berbahaya bagi kesehatan. Peningkatan indeks massa tubuh (IMT) pada obesitas juga diiringi dengan peningkatan hormon pengatur nafsu makan yang diproduksi pada jaringan adiposit yaitu, Leptin. Leptin berperan dalam proses inflamasi kronis pada obesitas. Reseptor leptin terdapat di trombosit dan dengan jumlah yang tinggi dapat memicu agregasi platelet. Parameter trombosit merupakan pemeriksaan rutin, murah dan kita lakukan sehari-hari, terdiri dari jumlah trombosit, *Mean platelet volume* (MPV), *platelet distribution width* (PDW), *platelet large cell ratio* (P-LCR), *plateletcrit* (PCT), yang menggambarkan proliferasi kinetik trombosit. Tujuan penelitian mencari hubungan leptin dengan parameter trombosit pada orang obesitas.

Metode: Penelitian potong lintang pada 45 orang dewasa usia produktif menderita obesitas berdasarkan kriteria RISKESDAS dengan IMT>27, dilakukan pada bulan Mei-September 2018.

Darah vena ditampung dalam tabung EDTA dan tabung tanpa antikoagulan. Darah EDTA untuk pemeriksaan hematologi lengkap menggunakan alat *hematology analyzer* dengan metode impedansi untuk mendapatkan parameter trombosit. Serum dari tabung antikoagulan untuk pemeriksaan leptin menggunakan metode ELISA. Data dianalisis dengan uji *Person* dan *Spearman*. Dikatakan bermakna bila $p<0,05$

Hasil: Tidak terdapat hubungan antara leptin dengan jumlah trombosit ($r=0,051$, $p=0,740$), MPV ($r=0,021$, $p=0,891$), PDW ($r=-0,093$, $p=0,541$), P-LCR ($r=0,082$, $p=0,593$), dan PCT ($r=0,079$, $p=0,605$).

Kesimpulan: Tidak terdapat hubungan antara leptin dan parameter trombosit pada obesitas. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan tambahan karakteristik petanda inflamasi, petanda sindroma metabolik dan fungsi trombosit.

Kata Kunci: Leptin, MPV, PCT, PDW, P-LCR, Trombosit

Site Pasal Ini: Fajaryani, D., Hendrianingtyas, M., Retnoningrum, D. 2019. Hubungan kadar leptin terhadap parameter trombosit pada pasien dengan obesitas. *Intisari Sains Medis* 10 (1): 232-237. DOI: [10.1556/ism.v10i1.355](https://doi.org/10.1556/ism.v10i1.355)

¹Residen Patologi Klinik
Fakultas Kedokteran Universitas
Diponegoro, Semarang, Indonesia
²Staf Bagian Patologi Klinik
Fakultas Kedokteran Universitas
Diponegoro, Semarang, Indonesia

* Korespondensi:
Dwi Fajaryani; Residen Patologi
Klinik Fakultas Kedokteran
Universitas Diponegoro, Semarang,
Indonesia;
dwifajaryani@yahoo.com

Diterima : 13-11-2018
Disetujui : 11-03-2019
Diterbitkan : 01-04-2019

PENDAHULUAN

Permasalahan di bidang nutrisi menurut *Global Nutrition Report* tahun 2017 melaporkan bahwa 2 milyar orang dewasa mengalami kondisi kelebihan berat badan dan obesitas.¹ Indonesia pada tahun 2013 menempati urutan keempat se Asia tenggara dengan prevalensi berat badan berlebih dan obesitas yaitu sebesar 26 % yang meningkat cukup signifikan sebesar 75,7 % dari prevalensi tahun 1990 sebesar 14,8%.² Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013 melaporkan prevalensi obesitas pada penduduk laki-laki dewasa sebanyak 19,7 %, sedangkan pada perempuan dewasa sebesar 32,9%.³ Laporan dari Pemantauan Status Gizi KEMENKES tahun 2016 menunjukkan angka presentase berat badan berlebih dan obesitas pada penduduk dewasa >18 tahun mencapai angka 38,5 %.⁴

Obesitas adalah penumpukan lemak berlebih dan abnormal yang berbahaya bagi kesehatan. Indeks masa tubuh (IMT) adalah indeks hasil pengukuran yang didapatkan dari berat badan dan tinggi badan, yaitu berat badan dalam satuan kilogram dibagi dengan tinggi badan dalam satuan meter dikuadratkan. Kategori obesitas bila kita dapatkan $IMT \geq 30$ untuk populasi Eropa, dan $IMT \geq 25$ untuk populasi Asia.⁵ Riskesdas 2013 menilai batasan status gizi obesitas pada orang dewasa dengan nilai $IMT \geq 27,0$.³

Obesitas menjadi faktor risiko penyakit jantung dan pembuluh darah, hipertensi, hiperlipidemia, diabetes melitus, sindroma metabolik, komplikasi pada sistem pernafasan, komplikasi pada sistem gastrointestinal, komplikasi pada sistem reproduksi dan ginekologi. Diperkirakan sekitar 2-7 % biaya kesehatan terpakai oleh permasalahan akibat obesitas. Harus diperhitungkan juga biaya yang ditimbulkan akibat berkurangnya kualitas hidup dan produktivitas yang turun akibat masalah medis yang ditimbulkan karena obesitas.^{6,7}

Hormon leptin berperan sebagai sinyal aferen mayor yang menginformasikan otak tentang level pemakaian energi, ditemukan pada tahun 1994 yang terdiri dari 167 protein asam amino yang dihasilkan oleh jaringan adiposit.⁶ Obesitas dikaitkan dengan tingginya kadar leptin yang dapat menyebabkan terjadinya resistensi leptin.⁸

Beberapa penelitian mengungkapkan pada individu obesitas dapat terjadi peradangan kronis tingkat rendah, meningkatnya ukuran jaringan adiposit yang mengakibatkan peningkatan *adipocytokine* (diantaranya leptin) selanjutnya akan memicu proses patofisiologi inflamasi.^{9,10} Aktivasi *Interleukin-6* (IL-6) secara sinergis dengan interleukin yang lain, *growth factors* dan *trombopoetin* pada *megakaryocytopoiesis* akan

meningkatkan sirkulasi trombosit.¹¹ Kontantinidies dkk¹² dalam penelitiannya mengatakan bahwa reseptor leptin di ekspresikan pada trombosit dan leptin merupakan agonis agregasi trombosit yang potensial.

Parameter trombosit dapat dihasilkan dari pemeriksaan hematologi dengan menggunakan *hematology analyzer*, terdiri dari Jumlah trombosit, *mean platelet volume* (MPV), *platelet distribution width* (PDW), *platelet large cell ratio* (P-LCR), *plateletcrit* (PCT).¹³ Indeks trombosit menggambarkan morfologi dan proliferasi kinetik trombosit.¹⁴ Hasil dari penelitian saat ini mengatakan adanya hubungan antara obesitas dan jumlah trombosit berkaitan dengan peningkatan masa lemak tubuh.¹¹ Yudkin dkk¹⁵ dalam penelitiannya mengatakan bahwa adanya hubungan antara obesitas dan kadar IL-6 yang bersirkulasi dari jaringan adiposit berkontribusi dalam kejadian atherogenesis dan thrombosis yang di induksi oleh proses inflamasi. Trombosit, konsentrasi fibrinogen dan proses koagulasi adalah satu efek mekanisme dari IL-6 terhadap proses atherogenesis dan thrombosis. IL-6 dibandingkan dengan interleukin yang lain, memegang peranan penting dalam proliferasi progenitor megakariosit dan secara sinergis berperan aktif dengan trombopetin dan stem sel untuk memicu *megakaryocytopoiesis*.^{15,16}

Berdasarkan uraian di atas adanya peningkatan kadar leptin sebagai salah satu petanda inflamasi pada obesitas mendorong peneliti untuk mengetahui apakah terdapat hubungan antara kadar leptin dan parameter trombosit pada obesitas.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian potong lintang (*cross sectional*) yang dilakukan pada bulan Mei-September 2018 di Rumah Sakit Nasional Diponegoro Semarang. Penelitian melibatkan 45 orang penderita obesitas dengan $IMT > 27$ di lingkungan Universitas Diponegoro Semarang berusia 18-45 tahun, tidak ada keluhan sewaktu penelitian dan suhu badan dalam batas normal. Subjek dengan riwayat penyakit kronis (hepar, penyakit ginjal kronik), kelainan sistem hematologi dan koagulasi, mengkonsumsi obat antikoagulan dalam 7 hari terakhir dikeluarkan dari penelitian ini. *Ethical clearance* diperoleh dari institusi Komite Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, nomor : 285/EC/FK-RSDK/V/2018.

Sampel yang digunakan adalah *whole blood* sebanyak 6 ml yang ditampung tabung dengan antikoagulan EDTA sebanyak 3 ml untuk pemeriksaan hematologi lengkap menggunakan alat *hematology analyzer* dengan metode impedansi

untuk mendapatkan nilai parameter trombosit dan 3 ml ditampung dalam tabung tanpa antikoagulan, selanjutnya dilakukan sentrifugasi dengan kecepatan 1000xg selama 15 menit, serum yang dihasilkan untuk pemeriksaan kadar leptin dengan metode ELISA.

Distribusi data normal disajikan dalam bentuk *mean ± standar deviasi* dilanjutkan dengan uji korelasi *Pearson*. Distribusi data tidak normal disajikan dalam bentuk median (nilai terendah-nilai tertinggi) dan dilanjutkan dengan uji korelasi *Spearman*. Dikatakan bermakna bila $p < 0,05$

HASIL

Hasil penelitian dari 45 sampel penderita obesitas terdiri dari 20 orang laki laki (44.4 %) dan 25 orang perempuan (55,6%) dengan rentang usia 18-45 tahun. Uji statistik untuk mengetahui normalitas data dengan menggunakan uji *Shapiro-Wilk* karena besar sampel kurang dari 50. Data berdistribusi normal meliputi TB, Jumlah trombosit, serum leptin dan PCT. Data distribusi tidak normal terdiri dari umur, BB, IMT, MPV, PDW, P-LCR. Hasil karakteristik data subjek penelitian dapat di lihat pada [tabel 1](#).

Seluruh responden (100%) memiliki kadar leptin di atas rentangan nilai normal dengan rata-

rata kadar leptin sebesar $45,13 \pm 21,74$ ng/ml. Pada uji korelasi, tidak temukan adanya hubungan antara leptin dengan jumlah trombosit, MPV, PDW, P-LCR, dan PCT, dapat dilihat pada [tabel 3](#).

PEMBAHASAN

Seluruh responden (100%) ditemukan dengan kadar leptin yang diatas rentang nilai normal. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Rafique dkk¹⁷, dimana serum leptin secara signifikan mengalami peningkatan pada penderita obesitas. Penelitian yang lain juga menunjukkan bahwa leptin berhubungan kuat dengan IMT.¹⁸ Pada penderita obesitas akan mengalami peningkatan jumlah dan massa sel lemak sehingga akan meningkatkan ekspresi gen leptin dan produksi hormone leptin.^{19,20}

Reseptor leptin (Ob-R) merupakan bagian dari kelas 1 reseptor sitokin, yang di ekspresikan dalam sel hematopoetik dan berhubungan dengan proliferasi dan diferensiasi prekursor hematopoetik. Penelitian Gainsford dkk²¹ melaporkan bahwa galur sel megakaryoblast MEG-01 diekspresikan baik dalam bentuk pendek (Ob-Ra) dan bentuk panjang (Ob-Rb) reseptor leptin (Ob-R). Nakata dkk²² meneliti peran dari leptin pada fungsi trombosit, dan membuktikan bahwa Ob-R di ekspresikan pada trombosit dan leptin berpotensi memicu terjadinya agregasi trombosit, namun Ozata dkk²³ tidak menemukan adanya hubungan yang signifikan antara platelet agregasi dan leptin, baik pada pasien dengan defisiensi leptin, penderita obesitas maupun subjek kontrol.

Hasil penelitian Foschini dkk²⁴ menyimpulkan terdapat hubungan antara berat badan, IMT, distribusi lemak tubuh dan jumlah trombosit pada remaja obesitas dengan $p < 0,01$, dan terjadi peningkatan kadar leptin pada remaja obesitas ($p < 0,01$) jika dibandingkan pada remaja dengan berat badan normal. Penelitian Furuncoglu dkk²⁵ mengatakan terdapat hubungan positif antara IMT dengan jumlah limfosit, PDW, *systemic inflammatory index* dan *red distribution width* ($p < 0,05$) dan berhubungan positif kuat antara IMT dengan leukosit, PCT dan jumlah trombosit ($p < 0,01$). Penelitian Hou dkk²⁶ mengatakan pada BMI yang meningkat akan menyebabkan terjadinya penurunan nilai MPV (OR = 1,33, 95 % CI = 1,10, 1,62 $p_{trend} < 0,001$) dan PDW (OR = 1,34, 95 % CI = 1,14, 1,58 $p_{trend} < 0,001$). Kemungkinan penyebab penurunan MPV dan PDW berhubungan dengan inflamasi pada obesitas adalah jaringan adiposit mensekresi bermacam-macam sitokin (seperti leptin, adiponektin, IL-6, IL-1 dan *tumor necrosis factor-alpha*) dan sitokin proinflamasi, yang dapat menyebabkan terjadinya *low-grade inflammation*.

Tabel 1. Karakteristik data subjek penelitian

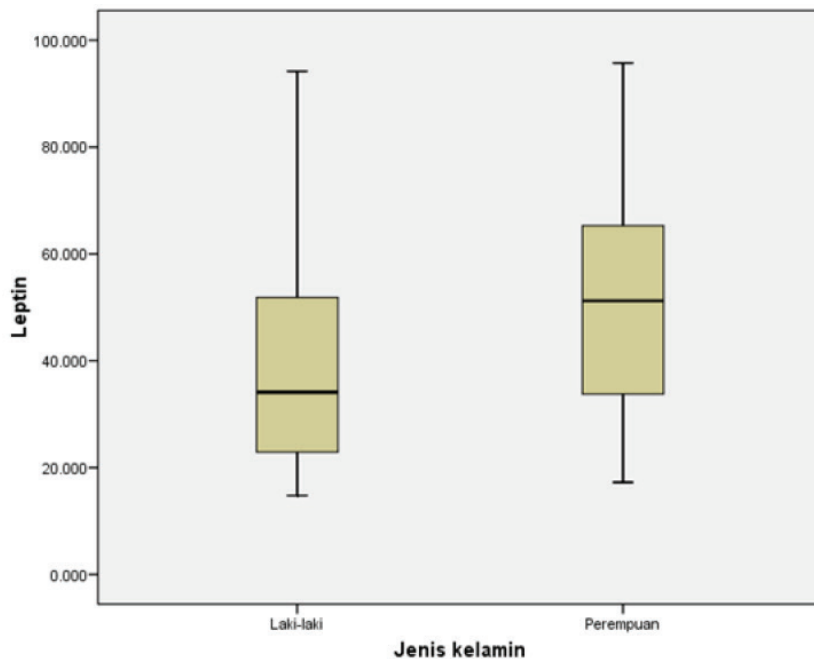
Karakteristik	n (%)	Mean ± SD	Median (min-maks)
Jenis kelamin			
Laki-laki	20 (44,4)		
Perempuan	25 (55,6)		
Umur (tahun)		-	20 (18-45)
Antropometrik			
TB (cm)		163,22 ± 6,88	-
BB (Kg)		-	87,8 (65,5-130,6)
IMT (Kg/m ²)		-	31,46 (27,26-47,39)

TB: Tinggi Badan, BB: Berat Badan, IMT: Indeks Masa Tubuh.

Tabel 2. Kadar serum leptin dan nilai parameter trombosit

Variabel	Mean ± SD	Median (min-maks)
Serum Leptin (ng/ml)	45,13 ± 21,74	
Parameter Trombosit		
Jumlah Trombosit (10 ³ /ul)	356,78 ± 81,15	
MPV (fL)		10,3 (8,9-13,4)
PDW (fL)		11,5 (9,2-19,1)
P-LCR (%)		0,36 (0,2-0,55)
PCT (%)	0,37 ± 0,08	

MPV: Mean platelet volume, PDW: Platelet distribution width, P-LCR: Platelet large cell ratio, PCT: Plateletcrit. Rentang nilai normal leptin perempuan : 3,7-11 ng/ml, leptin laki-laki 2,0-5,6 ng/ml, trombosit : 150-450 x 10³/uL, MPV : 7,2-11,1 fL, PDW: 9,0-13,0 fL, P-LCR : 15-25 %, PCT : 0,22-0,24%



Gambar 1. Kadar leptin pada penderita obesitas berdasarkan jenis kelamin.

Tabel 3. Korelasi leptin dengan parameter trombosit

Parameter trombosit	Leptin		Keterangan
	p	r	
Jumlah Trombosit	0,740	0,051	Tidak signifikan
MPV	0,891	0,021	Tidak signifikan
PDW	0,541	-0,093	Tidak signifikan
P-LCR	0,593	0,082	Tidak signifikan
PCT	0,605	0,079	Tidak signifikan

Chronic low-grade inflammation atau *parainflammation* pada penderita obesitas beda dengan kondisi inflamasi pada umumnya, karena tidak ada tanda atau gejala inflamasi, namun mirip dengan kondisi inflamasi karena terjadi aktivasi mediator inflamasi.¹⁰ Peningkatan ukuran adiposit akan menyebabkan terjadi peningkatan pada adipositokin yang akan memicu kejadian patofisiologi inflamasi. Adipositokin (leptin) akan mengaktifasi sel endotelial dan memicu akumulasi makrofag pada jaringan lemak, selanjutnya akan terjadi peningkatan sekresi sitokin proinflamasi (TNF- α , IL-6, dan IL-12), dan apabila berhadapan dengan keadaan peningkatan stress oksidatif, hipoksia dan lipolisis pada adiposit akan mengakibatkan penyakit metabolik dan imunologi.²⁷

Pada penderita obesitas, jaringan adiposit yang hipoksia menginduksi disregulasi produksi adipositokin termasuk produksi *reactive oxygen species* (ROS) dan inflamasi pembuluh darah.

Keadaan hipoksia kronik dan ROS berkaitan erat dengan aktivasi dan generasi trombosit yang akan menyebabkan proliferasi dan diferensiasi megakariosit di sumsum tulang.²⁸ ROS meningkatkan aktivasi dan agregasi trombosit dan kerusakan lapisan endotelial pembuluh darah sehingga dapat menyebabkan gangguan dalam produksi trombosit, dan penurunan MPV yang berhubungan dengan gangguan penurunan jumlah produksi dibandingkan dengan peningkatan destruksi trombosit.²⁹ PDW dapat dijadikan indikator yang handal untuk indentifikasi hiperdestruktif dan hipoproduksi trombosit, namun ada beberapa faktor lain yang berpengaruh terhadap nilai MPV dan PDW, salah satunya variasi genetik.³⁰

Dari penelitian ini tidak terdapat hubungan antara leptin dengan parameter trombosit pada obesitas. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Riyahi dkk³¹ yang mengatakan tidak ada perbedaan pada jumlah trombosit pada subjek dengan IMT normal, *overweight* dan obesitas dengan $p=0,236$.

Santimone dkk³⁰ dalam penelitiannya mengungkapkan bahwa variabel lain yang berhubungan dengan indeks trombosit adalah profil lipid, kadar glukosa, tekanan darah, obat antiplatelet, terbukti dapat mempengaruhi indeks trombosit dan sebagai faktor resiko kejadian *cardiovascular disease*.^{32,33} Tavil dkk³⁴ juga menyimpulkan bahwa MPV lebih tinggi pada pasien dengan sindroma metabolik, menjadikan alasan kenapa hipertensi, lingkaran pinggang, IMT, dan kadar glukosa puasa menjadi faktor yang penting.

Hal-hal lain yang dapat mempengaruhi parameter trombosit diantaranya jumlah leukosit, C- Reactive Protein, fibrinogen, laju endap darah, faktor VIII dan IX, faktor *Von Tissue plasminogen activator agent*, aktivitas fisik dan diet rendah kalori.^{35,36}

Penelitian ini mempunyai kelemahan hanya melingkupi komunitas terbatas dengan etnis yang sama, tidak terkajinya aktivitas fisik dan pola diet pada responden

SIMPULAN

Leptin memiliki peranan dalam proses inflamasi kronis pada obesitas. Kadar reseptor leptin yang tinggi pada trombosit akan meningkatkan risiko agregasi platelet. Hasil studi ini tidak menunjukkan adanya hubungan antara leptin dan parameter trombosit pada obesitas. Sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan tambahan karakteristik petanda inflamasi, petanda sindroma metabolik dan fungsi trombosit.

DAFTAR PUSTAKA

1. Global Nutrition report 2017 available from: globalnutritionreport.org/wp-content/uploads/2017/11/Report_2017-2.pdf
2. Matthias Helble, Kris Francisco, The imminent obesity crisis in Asia and the pacific: first cost estimates, Asian Development Bank Institute, June 2017, available from: <https://www.adb.org/imminent-obesity-crisis-asia-and-pacific-first-cost-estimates>
3. Riset Kesehatan dasar (RISKESDAS 2013), Badan penelitian dan pengembangan kesehatan kementerian kesehatan RI tahun 2013, available from: www.depkes.go.id/resources/download/general/Hasil%20Riskesdas%202013.pd
4. Hasil Pemantauan Status Gizi (PSG) dan penjelasannya tahun 2016. Available from: www.kesmas.kemkes.go.id/assets/upload/dir.../Buku-Saku-Hasil-PSG-2016_842.pdf
5. World Health Organization Western Pacific Region. The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment [Internet] Geneva: World Health Organization; 2000. Available from: http://www.wpro.who.int/nutrition/documents/Redefining_obesity/
6. Kanaya M, Vaisse C. Obesity, In David G. Gardner, editors. Greenspan's basic & clinical Endocrinology Ninth edition. Mc Graw Hill Company, 2011; p. 699-709.
7. Ramachandran A, Snehalatha C. Rising burden of obesity in Asia. Journal of obesity. Hindawai publishing Corporation. 2010
8. Facey A, Dilworth L, Irving R. A review of the leptin hormone and the association with obesity and diabetes. Journal of diabetes and metabolism. 2017; 8(3). DOI: 10.4172/2156-6156.1000727
9. Koca TT. Does obesity cause chronic inflammation? The association between complete blood parameters with body mass index and fasting glucose. Pak J Med Sci. 2017 ; 33(1):65-69.
10. Castro A.M, Macedo-de la Concha, Pantoja-Melendez. Low grade inflammation and its relation to obesity and chronic degenerative disease. Rev Med Hosp Gen Mex. 2017;80(2): 101-105.
11. Bonet DS, Justo D, Rogowski O, Saar N, Abu-abeid-S, et al. Platelet counts and platelet activation markers in obese subjects. Hindawi publishing corporation. 2008. DOI: 10.1155/2008/834153.
12. Konstaninidies S, Scafer K, Koschnick S, Loskutoff DJ. Leptin dependent platelet agregation and arterial thrombosis suggest a mechanism for atherotrombotic disease in obesity. Journal of clinocal investigation. 2001;108(10): 1533-1540.
13. Assiri AM, Jamil AS, Mahfouz AA, Mahmoud ZS, Ghallab M. Diagnostic importance of platelet parameters in pasienet with acute coronary syndrome admitted to a tertiary care hospital in southwest region , Saudi Arabia. J Saudi Heary assoc. 2012; 24(1): 17-21.
14. Budak YU, Polat M, Huysa K. The use of Platelet indices, Platetcrit, Mean Platelet Volume and Platelet Distribution Width in emergency non-traumatic abdominal surgery: a systematic review. Biochemia Medica 2016;26(2):178-93.
15. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohammed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? Atherosclerosis.2000;148(2):209-214.
16. Baatout S. Interleukin-6 and megakaryocytopoiesis: an update. Annals of Hematology.1996;73(4): 157-162.
17. Rafique N, Afzal MN. Relationship of serum leptin levels with body mass index and gender. Rawal Medical Journal. 2009. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/242713995>
18. Tungtrongchitr R, Pongpaew P, Phonrat B, Tribunyatkul S, Viroonudomphol D. Leptin concentration in relation to body mass index and hematological measurement in Thai obese and overweight subjects. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2000;31(4):787-794.
19. Haschimi K, Pierroz DD, Hileman SM, Bjorbaek C, Flier JS. Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity. J Clin Invest 2000; 10:1827-32.
20. Munzberg H, Flier JS, Bjorbaek C. Region-specific leptin resistance within the hypothalamus of diet-induced obese mice. Endocrinology 2004;145: 4880-9
21. Gainsford T, Willson TA, Metcalf D, Handman E, McFarlene C, Ng A, et a. Leptin can induce proliferation, differentiation, and functional activation of hemopoietic cell. Proc Natl Acad Sci USA. 1996;93:14564-14568.
22. Nakata M, Yada T, Soejima N, Maruyama I. Leptin promotes aggregation of human platelets via the long form for its receptor. Diabetes. 1999;48.
23. Ozata M, Avcu F, Durmus O, Yilmaz I, Ozdemir IC, Yalcin A. Leptin Does Not Play a Major Role in Platelet Aggregation in Obesity and Leptin Deficiency. Obesity Res. 2001;9(10):627-630.
24. Foschini D, Dos Santos RVT, Prado WL, De Piano A, Lofrano MC. Platelet and leptin in obese adolescent. Journal de Pediatria. 2008;84(6):516-521.
25. Furuncuoglu Y, Tulgar S, Dogan AN, Cakar S, Tulgar YK, Cakiroglu B. How obesity affects the neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratio, systemic immune-inflammatory index and platelet indices : a retrospective study. European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2016;20: 1300-1306.
26. Hou J, Liu C, Yao P, Chen W, He M, Wang Y, et al. Association adiposity indices with Platelet Distribution Width and Mean Platelet Volume in Chinese Adults. PLOS ONE. 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0129677
27. Guilherme A, Virvasius JV, Puri V. Adipocyte dysfunction linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. Nat Rev Mol Sell Biol. 2008;9:367-377.
28. Lebedeva EV, Yushkov BG, Chereshev VA. Megakaryocytopoiesis under hypoxic condition. Bull Exp Bio Med. 2003; 136: 554-556
29. Qadri S, Holman S, Dehovitz J, Crystal H, Minkof H, Lazar JM, et al. Mean platelet volume is decreased in HIV infected woman. HIV Med.2013;14: 549-555.

30. Santimone I, Di Castelnuovo, De Curtis A, Spinell M, Cugino D, Gianfagna F, et al. White blood cell count, sex age are major determinant of heterogeneity of platelet indices in an adult general population: result from the MOLI-SANI project. *Haematologica*.2011;96:1180-1188
31. Riyahi N, Tohit ERM, Thambiah SC, Ibrahim Z. Platelet related cytokines among normal body mass index, overweight, and obese Malaysian. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2018;27(1):182-188.
32. Tavit Y, Sen N, Yacizi H, Turfan M, Hizal F, Cengel A, et al. Coronary heart disease is associated with mean platelet volume in prehypertensive patients. *Platelet*. 2009;20(1):58-63.
33. Yazici M, Kaya A, Kaya Y, Albayrak S, Sinemre H, Ozhan H. Lifestyle modification decrease the mean platelet volume in prehypertensive patients. *Platelets*. 2009;20(1):58-63.
34. Tavit Y, Sen N, Yacizi H, Turfan M, Hizal F, Abaci A, Cengel A. Mean platelet volume in patient with metabolic syndrome and its relationship with coronary artery disease. *Trombosis research*. 2007;120(2):245-250.
35. Meisinger C, Doring A, Thorand B, Heier M, Lowel H. Body fat distribution and risk of type 2 diabetes in the general population: are there differences between men and women ? The MONICA/KORA Augsburg cohort study. *Am J Clin Nutr*.2006; 84(3): 483-489.
36. Toplak H, Wascher TC. Influence of weight reduction on platelet volume: different effects of hypocaloric diet and a very low calori diet. *European Journal of Clinical Investigation*. 1994; 24: 778-780.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution